

# A K-vitamin-antagonisták használata a kardiológus szemüvegén keresztül

Sándorfi Gábor,  
Barta Judit,  
Édes István

Debreceni Egyetem, Klinikai  
Központ, Kardiológiai Intézet,  
Debrecen

Levelezési cím:  
Dr. Sándorfi Gábor  
4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.  
E-mail: sandorfidr@gmail.com

## Kulcsszavak:

orális antikoaguláció,  
K-vitamin-antagonista,  
pitvarfibrilláció, warfarin,  
INR-kontroll

## Keywords:

oral anticoagulation,  
vitamin-K antagonists,  
atrial fibrillation, warfarin,  
INR control

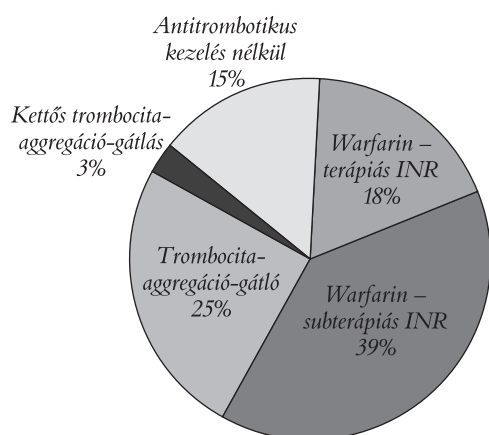
Az elmúlt több mint ötven év antikoaguláns kezelésében a K-vitamin-antagonisták (KVA) voltak az egyetlen hatékony és elérhető gyógyszerek, amelyek jelentősen csökkentették a tromboembóliás eseményekkel összefüggő morbiditást és mortalitást. Ezek közül is a legelterjedtebb a warfarin, amely hazánkban is széles körben elérhető. Az évek alatt számos klinikai tapasztalat gyűlt össze használatukról, biztonságosságukról mind az artériás, mind a vénás tromboembóliák kezelésében, megelőzésében. Most, amikor alternatív szerként az új orális antikoaguláns gyógyszerek lassan egyre több beteg számára megfizethetővé válnak – döntően a nem megfelelő INR-kontrollal bíró betegeknél – nem szabad megfeledkezniük a KVA-k véralvadás-gátlásban betöltött szerepéről és előnyeiről. A reflexszerű gyógyszerváltás előtt gondoljuk végig, hogy mindent megtettünk-e – orvos és beteg – a megfelelő INR-kontroll elérése érdekében, hogy a legjobb hatékonyságot biztosítsuk a legkevesebb mellékhatással. Ezen túlmenően, bizonyos betegségekben még mindig a KVA-k az egyetlen választható gyógyszerek, és egyelőre nincs alternatívájuk. A KVA-knak nemcsak volt és van, de továbbra is lesz helye az antikoaguláns kezelésben; kellő odafigyeléssel biztonságosan és hatékonyan adhatók, nem rontva ezzel a betegek életminőségét.

## The use of vitamin-K antagonists – the cardiologist's point of view

In the past more than 50 years vitamin-K antagonists (VKA) were the only effective anticoagulant therapy to reduce morbidity and mortality associated with thromboembolic events. The most frequently used VKA is warfarin, with lots of clinical experience on how to use in the treatment and prevention of arterial and venous thromboembolic diseases. Based on clinical trials, nowadays new oral anticoagulants are also available as an alternative to VKAs mostly for patients with poor INR control. However, before the doctors automatically switch from VKAs to a new medication, have to keep in mind the advantages of warfarin. It has to be reconsidered whether every effort was made (doctors and patients) to achieve an optimal INR control for the best efficacy and the lowest adverse event rate. Furthermore, in certain diseases VKAs are the only permitted oral anticoagulants and no alternative is available at the moment. There was, there is and will be place for VKAs even in the new era of anticoagulant therapy; with due foresight VKAs can be used safely and efficiently without adversely affecting quality of life.

Az antikoaguláns kezelés indikációs köre igen kiterjedt. A legtöbb beteg pitvarfibrilláció (PF) miatt részesül antikoaguláns kezelésben, de gyakran alkalmazzuk mélyvénás trombózis (MVT) megelőzésére és kezelésére, a primeren vagy MVT következtében kialakuló tüdőembólia (TE) kezelésére és szekunder prevenciójára, beültetett mechanikus szívbillentyűvel élő betegek kezelésére, de olyan hematológiai kórképekben is, amelyek fokozott tromboembóliás kockázattal

járnak (pl. Leiden-mutáció és egyéb trombofíliák). A tartós antikoagulálásra használatos szerek közül a szélesebb körben alkalmazott orális antikoagulánsok a K-vitamin-antagonisták (KVA-k), amelyeket évtizedek óta eredményesen használunk, sok klinikai tapasztalattal a háttérben. Ismertek ugyanakkor a KVA-kezeléssel kapcsolatos nehézségek is: szűk terápiás spektrum, kényelmetlen, gyakori vérvételek és ezek alapján szükségessé váló dózismódosítások, lassan kialakuló és lecsen-

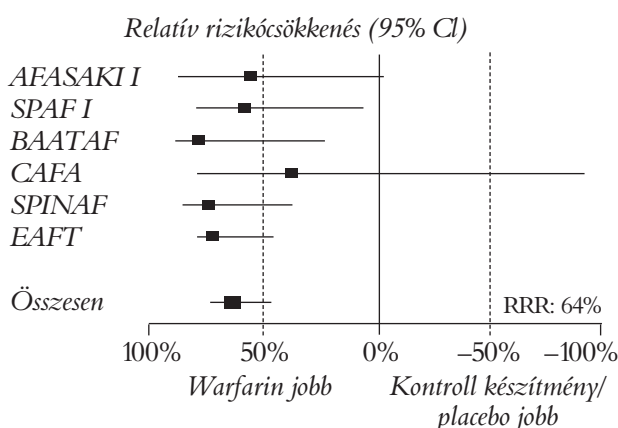


1. ábra. K-vitamin-antagonista alulhasználat (1)

gő hatás, gyógyszer- és ételinterakciók, genetikailag meghatározott interindividuális különbségek, félelem a vérzésveszélytől, amelyek mind a terápiahűséget veszélyeztetik (1. ábra) (1). Tényleg ilyen körülményes a gyakorlatban a KVA-kal való antikoagulálás? Mit nyer a beteg a KVA-kezeléssel és mekkora kockázat árán?

## Pitvarfibrilláció

A leggyakoribb, nagy klinikai jelentőséggel bíró szívritmuszavar a PF. Előfordulása 1-2% körül van az átlagpopulációban, de az életkor előrehaladtával párhuzamosan növekszik, 80-90 éves kor körül eléri a 9-10%-ot (2). Magyarországon – becslések alapján – közel 300 ezer ember szenved PF-ben (3). Az iszkémiás stroke-ok kb. 15-20%-áért a ritmuszavar során fellépő fokozott vérrögképződési hajlam a felelős (4, 5). Az is ismert, hogy az így kialakuló stroke súlyosabb következményekkel jár, a rokkantság nagyobb fokú, és magasabb a halálozási arány is (6). A kezeletlen PF évente 5%-kal emeli az első stroke kockázatát, és nagy az ismétlődés kockázata: 12% évente azoknál, akik már átestek stroke-on (7). A PF-ben szenvedő betegek antitrombotikus kezelésének, ezáltal a stroke és szisztémás embolizáció megelőzésének bevált szerepei a KVA-k, és bevezetésüknek köszönhetően 1-2% alá csökkent a PF-hez társuló tromboembóliák éves előfordulása (2. ábra) (8). Ma már nem kérdés, hogy a trombocitaaggregáció-gátlók sem monoterápiában, sem kombinációban nem megfelelő alternatívái a KVA-knak. A KVA-kezelés során felmerülő nehézségek leküzdésének reményében kezdődtek el az új orális antikoagulánsokkal (NOAC) végzett vizsgálatok, amelyekben a warfarinhoz hasonlították az új gyógyszereket [ROCKET-AF (9), ARISTOTLE (10), RE-LY (11)]. A metaanalízisek alapján összességében a NOAC-ok stroke és szisztémás embolizáció megelőzés tekintetében noninferiornak bizonyultak a warfarinhoz képest. A KVA-kezelés legkritikusabb eleme a beteg terápiás INR-érté-



2. ábra. A warfarin kezelés hatékony a pitvarfibrilláló betegek stroke prevenciójában. Hat klinikai vizsgálat közel 3000 betegének összesített eredménye alapján a warfarin kezelés eredményeként a stroke relatív rizikócsökkenése (RRR) kb. 64% (8)

ken tartása, mert mind az alacsony, mind a magas INR-érték kedvez a szövődmények kialakulásának (1. táblázat) (12). A KVA-kezelés kudarca legtöbb esetben annak tudható be, hogy alacsony a terápiás tartományban eltöltött idő. Úgy tűnik, hogy minél jobb INR-kontrollt sikerül elérni a betegeknél, annál jobban elmosódik a KVA-k és a NOAC-ok közötti fenti különbség (13). A gasztrointesztinális vérzés előfordulását illetően két vegyülettel szemben is a warfarin bizonyult jobbnak. Sőt, bizonyos NOAC-kezelés mellett a szívinfarktus fokozottabb előfordulását figyelték meg warfarinnal szemben (14). Ennek a megfigyelésnek az apropóján végzett részletesebb elemzések alapján a warfarinnak védőhatása lehet szívinfarktussal szemben (15). Külön említést érdemel az idős, krónikusan veseelégtelen betegcsoport, akiknél a NOAC-okat csak nagyon körültekintően, a dózisredukciós szabályok szigorú betartása és fokozott kontroll mellett szabad alkal-

1. táblázat. A rossz INR-kontroll növeli a morbiditást és a mortalitást (12)

	rossz INR-kontroll TTR<60%	közepes INR-kontroll TTR 60-75%	jó INR-kontroll TTR >75%
Mortalitás (%/év)	4,20	1,84	1,69
Stroke/szisztémás embolizáció (%/év)	2,10	1,34	1,07
Major vérzés (%/év)	3,85	1,96	1,58

TTR: terápiás tartományban töltött idő

mazni. Kreatinin clearance  $<30$  ml/perc esetén – beleértve a dialízis programban levő betegeket is – a legfrissebb, 2012-es európai ajánlás szerint a NOAC-ok használata ellenjavallt (5), így ezen betegek antikoaguláns kezelésére egyelőre csak a KVA marad továbbra is. A fenti szempontok alapján a PF-ről szóló 2012-es európai ajánlás a NOAC-okat nem helyezi a már bevált KVA-k elé, sőt, kihangsúlyozza, hogy megfelelő INR-kontroll esetén KVA-ról NOAC-ra váltás nem javasolt (5). Azoknál a betegeknél, akiknél kardioverzió igénye merül fel, a ritmuszavar kialakulásától számított 48 órán belül a beavatkozás különösebb előzetes vizsgálatok nélkül elvégezhető. Akiknél a ritmuszavar kialakulásának ideje 48 órán túli, vagy bizonytalan, néhány hetes antikoaguláns előkezelés szükséges, majd negatív transoesophagealis echokardiográfia után sor kerülhet a kardioverzió elvégzésére. A KVA-k használata terén ebből a szempontból is megfelelően nagy tapasztalattal rendelkezünk. A NOAC-okkal eddig végzett tanulmányok alapján perikardioverziós antikoagulálás hatékonyságában az új típusú szerek nem jobbak a warfarinnál (16). Külön említést érdemel az a betegcsoport, ahol kettős trombocitaaggregáció-gátlás szükséges, és egyúttal az antikoagulálás (KVA) indikációja is fennáll. Jelenlegi ismereteink alapján a három szer együttadását igyekeznünk kell a lehető legrövidebb ideig fenntartani. Ezért, amint lehetőség van rá, egy trombocitaaggregáció-gátló szer (általában clopidogrel) +KVA kombinációra érdemes váltani.

### Mélyvénás trombózis és tüdőembólia

Az MVT és TE a harmadik vezető halálok a világon az iszkémiás szívbetegség és a stroke után (17). Számos kiváltó (műtét, trauma, belgyógyászati betegségek, stb.) és hajlamosító kockázati tényező (időskor, immobilitás, terhesség stb.) állhat a háttérben, leggyakrabban a nagyobb műtétek során jelentkező immobilitás tehető felelőssé. Legtöbbször csak profilaktikus antikoagulálás szükséges, de akiknél több alkalommal fordult elő MVT, és/vagy TE, illetve ha trombofília áll fenn, azoknak élethosszig tartó antikoagulálásra van szükségük. A tartós orális antikoagulálás KVA-kal hatékonyan működik, de a NOAC-ok használata ezeknél a betegeknél is kezd elterjedni. A klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a warfarinhoz képest itt sem jobbak az összmortalitás és a vénás tromboembóliához köthető halálozás csökkentésében (18).

### Műbillentyű

Műbillentyű-implantációt követően, a billentyű fajtájától függően hosszabb-rövidebb időre antikoaguláns kezelés szükséges. Biológiai műbillentyű esetén ez minimum 3 hónapot, míg mechanikus műbillentyű ese-

tén élethosszig tartó antitrombotikus kezelést jelent. Jelenleg nem állnak rendelkezésünkre olyan vizsgálatok, amelyek az új antikoagulánsok biztonságos használatát támasztanák alá műbillentyű-implantált betegek esetén, így továbbra is csak a KVA-k használhatóak ezen betegek kezelésében (18).

### Egyéb megfontolások

A warfarin terápiától való húzódozás legfőbb oka a vérzéstől való félelem, akár az orvos, akár a beteg oldaláról nézzük. Ez azonban gyakran eltúlzott. Ismert tény, hogy műtétek esetén az orális antikoagulálás felfüggesztése és LMWH-ra történő átállítás javasolt. Ez elsősorban a nagy műtétek esetén igaz, míg a kisebb műtétek (pl. pacemaker-implantáció, diagnosztikus koronarográfia) 2 körüli INR-érték mellett a vérzéses szövődmények nagyobb kockázata nélkül elvégezhetőek (19).

A KVA-kezeléssel kapcsolatos nehézségek miatt a betegek egy része nincs terápiás tartományban, valamint a rászoruló betegeknek csak közel fele részesül antikoaguláns kezelésben. Ezen próbál javítani néhány újabb kezdeményezés, mint pl. az újbegyűlt vett vérmintából, mobil eszközzel azonnal meghatározható INR, vagy a lassabb metabolizmussal rendelkező warfarin esetén az 1 mg-os kiszerelés, ami pontosabb dozírozást tesz lehetővé. Hasonlóan ígéretes a warfarinnal kezelt ambuláns betegeknél az úgynevezett INR ellenőrzési pontok működtetése, amelyek eredményeképp szignifikánsan javul az INR-kontroll (20). Sőt, olyan egyszerű dolog, mint a megfelelő betegoktatás hatására is sokkal könnyebben elérhető és fenntartható a terápiás INR, ezáltal a mellékhatások kockázata is jelentősen csökkenthető (21). A betegek megértik a gyógyszeresedés jelentőségét, és felelősséget éreznek a jó INR-érték elérésében. Vannak, akik azzal támadják a KVA-kat, hogy beállításuk, alkalmazásuk és a beteggondozás túlságosan körülményes. A gyakorlat azonban ezt nem erősíti meg, ugyanis a legtöbb betegnek a warfarin kezeléssel kapcsolatos „herce-hurca” érdemben nem rontja az életminőségét (22, 23).

Végezetül néhány további gondolat az INR-kontrollról. Vannak ugyan kivételes esetek, de a rossz INR-eredmény oka legritkább esetben olyan tényező, amit nem lehetne befolyásolni, és ezáltal javítani a terápiás tartományban eltöltött idő arányán. Leggyakrabban a beteg nem megfelelő tájékozottsága, és emiatt a vérzéstől való félelme, a beteg hanyagsága, a diétahiba, illetve a kezelőorvos nem kellő gondossága fedezhető fel a háttérben. Nem véletlen, hogy így az eredmények elmaradnak a várthoz képest. Ilyen esetekben nem az a megoldás, hogy a KVA-t lecseréljük, hanem az, hogy javítsunk az orvos-beteg compliance mértékén, ezáltal az INR-kontrollon, ami jobb hatékonyságot eredményezhet kevesebb mellékhatással. Gyógy-

szerváltás szakmailag akkor indokolt, ha minden törekvésünk ellenére sem tudjuk elérni a megfelelő INR-értéket. Azonban ne feledjük, hogy a gyógyszer-elhagyók aránya a NOAC-terápián levőknél is jelentős, még a szigorúan ellenőrzött klinikai vizsgálatokban is.

## Összegzés

A warfarinról elmondható, hogy viszonylag egyszerűen, napi egyszeri dózisban adandó antikoaguláns gyógyszer. Lassúbb metabolizmusának köszönhetően ugyan hosszabb idő alatt lehet a terápiás INR-értéket elérni, de emiatt stabilabb a szintje a vérben. Egyszeri adag kihagyása nem okoz olyan mértékű vérhíguláscsökkenést, mint az a gyorsabb metabolizmusú acenokumarol, vagy a NOAC-ok esetében tapasztalható. Vérszintjének monitorozása megbízható, széles körben elérhető, és ezért a terápiás dózis biztonsággal beállítható, amiben segít az 1 mg-os kisserelés is. Vérzéses szövődmény, illetve bármilyen okból szükséges vérárvadás-

gátlás felfüggesztés esetén antidótum adható, amelynek hatása laboratóriumiilag jól lemérhető, ami szintén a kezelés biztonságosságát növeli. Ugyanakkor veseelégtelenségben is használhatóak, mert 1%-nál kevesebb arányban ürülnek a vesén keresztül. Nincs szükség a gyógyszer elhagyására adott GFR-szint alatt, hiszen az INR mérése alapján könnyen módosítható a dózisuk. A warfarin indikációs köre széles, minden tromboembóliás betegség esetén adható, megfizethető áron. Ezzel szemben a NOAC-terápia csak bizonyos betegségekben adható, jelenleg igen költséges, rendelkezése szigorúan szabályozott. Mindezek alapján úgy gondoljuk, hogy a KVA-knak – köztük a warfarinnak – nemcsak volt és van, de továbbra is lesz helye az antikoaguláns kezelésben; biztonságosan és hatékonyan adhatóak. A warfarin kezeléssel kapcsolatos körülmények érdemben nem rontják a betegek életminőségét. A betegeknek már nem idegen a warfarin, ismertek az ezekkel a gyógyszerekkel kapcsolatos teendők (vérvétel, diétás javaslatok stb.), ami az elmúlt évtizedek tapasztalatainak köszönhető.

## Irodalom

- Gladstone DJ, Bui E, Fang J, et al. Potentially Preventable Strokes in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation Who Are Not Adequately Anticoagulated. *Stroke* 2009; 40: 235–240.
- Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet* 2012; 379: 648–661.
- Tomsányi J, Bózsik B, Rokszi Gy, et al. A pitvarfibrilláció prevalenciája Magyarországon. *Orv Hetil* 2012; 153: 339–342.
- Sellers MB, Newby LK. Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients. *Am Heart J* 2011; 161: 241–246.
- Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719–2747.
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham study. *Stroke* 1996; 27: 1760–1764.
- Hart RG, Sherman DG, Easton JD, et al. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 1998; 51: 674–681.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
- Cannolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
- White DW, Gruber M, Feyzi J, et al. Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoagulant Control Results From SPORTIF III and V. *Arch Int Med* 2007; 167: 239–245.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975–83.
- Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 397–402.
- Lip GY, Lane DA. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? *Am J Med* 2010; 123: 785–9.
- Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, et al. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 157: 796–807.
- Goldhaber SZ. Pulmonary embolism thrombolysis: a clarion call for international collaboration. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 246–247.
- Kaneko T, Aranki SF. Anticoagulation for prosthetic valves. *Thrombosis* 2013; 2013: 346752.
- Jambrik Z, Király Á, Merkely B. Perioperatív vérzéses és tromboembóliás kockázat dabigatran kezelés során warfarinnal összehasonlítva. *Cardiol Hung* 2013; 43: 188–191.
- Okuyama Y, Matsuo M, Matsuo H, et al. Introduction of Point-of-Care Testing in Japanese Outpatient Clinics Is Associated With Improvement in Time in Therapeutic Range in Anticoagulant-Treated Patients. *Circ J* 2014; 78: 1342–8.
- Clarks-Smith DE, Pattison HM, Lip GY, et al. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial. *PLoS One* 2013; 8: e74037.
- Dantas GC, Thompson BV, Manson JA, et al. Patients' perspectives on taking warfarin: qualitative study in family practice. *BMC Fam Pract* 2004; 5: 15.
- Samsa G, Matchar DB, Dolor RJ, et al. A new instrument for measuring anticoagulation-related quality of life: development and preliminary validation. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2: 22.